

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12–008.331.1:612.112



Уровень транскриптов генов *NOS2*, *NOS3*, *SONE* в лейкоцитах периферической крови и их связь с маркерами эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии

Л. В. Топчиева¹, О. В. Балан¹, В. А. Корнева^{1, 2},
И. В. Курбатова¹, И. Е. Малышева¹, Н. П. Канцерова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук», Петрозаводск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Контактная информация:

Топчиева Людмила Владимировна,
ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН,
ул. Пушкинская, д. 11, Петрозаводск,
Россия, 185910.
Тел.: 8 (814) 57–31–07.
E-mail: topchieva67@mail.ru

Статья поступила в редакцию
28.04.23 и принята к печати 16.05.23.

Резюме

Цель исследования — оценить уровень экспрессии генов *NOS2*, *NOS3*, *SONE* в лейкоцитах периферической крови (ЛПК) пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и изучить связь уровня транскриптов этих генов с содержанием метаболитов оксида азота и маркеров эндотелиальной дисфункции. **Материалы и методы.** В исследование включены условно здоровые люди (25 человек) и пациенты с диагнозом АГ (I–II стадии) до назначения антигипертензивных препаратов (15 человек) и принимающие кардиоселективные блокаторы β -адренорецепторов более года (метопролол (25 мг/сут) или бисопролол (5–10 мг/сут)) (20 человек). Уровень транскриптов генов оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Содержание метаболитов оксида азота определяли колориметрическим методом с помощью реактива Грисса. Содержание в плазме крови асимметричного диметиларгинина (АДМА), растворимых форм сосудистой молекулы клеточной адгезии (sVCAM) и молекулы межклеточной адгезии (sICAM) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови определяли спектрофотометрически по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой. Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ Statgraphics Centurion XVI (version 16.1.11). **Результаты.** Содержание метаболитов оксида азота в плазме крови пациентов с АГ без антигипертензивной терапии было в 2,1 раза выше, чем у здоровых индивидов ($p = 0,001$) и в 1,7 раза выше, чем у больных АГ, принимающих метопролол или бисопролол ($p = 0,002$). Относительное содержание мРНК гена *NOS3* в ЛПК индивидов, включенных в исследование, не различалось ($p > 0,05$). Уровень транскриптов гена *NOS2* в ЛПК больных АГ до назначения антигипертензивных препаратов превышал таковой у здоровых индивидов ($p = 0,0009$) и пациентов с АГ, принимающих метопролол или бисопролол ($p = 0,0002$). Количество транскриптов *SONE* в ЛПК пациентов с АГ было выше, чем у людей с нормальным артериальным давлением ($p < 0,00001$ при сравнении пациентов до назначения антигипертензивной терапии и индивидов из контрольной группы; $p = 0,04$ при сравнении пациентов с АГ, принимающих антигипертензивные препараты, и нормотензивных лиц). Содержание МДА, АДМА, sVCAM оказалось выше в плазме крови пациентов с АГ без антигипертензивной терапии

по сравнению с людьми из контрольной группы ($p = 0,005, 0,003, 0,039$ соответственно) и пациентами, принимающими метопролол или бисопролол ($p = 0,0006, 0,019, 0,016$ соответственно). Содержание метаболитов оксида азота положительно коррелировало с уровнем мРНК *NOS2*, *SONE*, *VCAM1* в ЛПК, содержанием МДА и АДМА в плазме крови ($p < 0,05$). Выявлена положительная корреляция между концентрацией МДА и содержанием АДМА в плазме ($p = 0,03$). **Заключение.** Повышение уровня метаболитов оксида азота при АГ связано с усилением транскрипционной активности гена *NOS2*, нарушением окислительно-восстановительного баланса организма и развитием дисфункции эндотелия. Ген *SONE*, вероятно, участвует в модуляции уровня оксида азота при АГ не только как антисмысловой транскрипт, дестабилизирующий мРНК гена *NOS3* в эндотелиальных клетках сосудов, но и опосредованно, а именно — через регулирование гомеостаза клеток иммунной системы посредством аутофагии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, синтаза оксида азота, ген *NOS3*, ген *NOS2*, ген *SONE*

Для цитирования: Топчиева Л. В., Балан О. В., Корнева В. А., Курбатова И. В., Малышева И. Е., Канцерова Н. П. Уровень транскриптов генов *NOS2*, *NOS3*, *SONE* в лейкоцитах периферической крови и их связь с маркерами эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2023;29(6):568–578. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-568-578. EDN: BVYCJZ

***NOS2*, *NOS3*, *SONE* gene transcripts levels in peripheral blood leukocytes and their relationship with markers of endothelial dysfunction in hypertension**

L. V. Topchieva¹, O. V. Balan¹, V. A. Korneva^{1, 2},
I. V. Kurbatova¹, I. E. Malysheva¹, N. P. Kantserova¹

¹ Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

² Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Corresponding author:

Lyudmila V. Topchieva,
11 Pushkinskaya str., Petrozavodsk,
185910 Russia.
Phone: 8 (814) 57–31–07.
E-mail: topchieva67@mail.ru

Received 28 April 2023;
accepted 16 May 2023.

Abstract

Objective. The aim of the study was to evaluate the level of expression of the *NOS2*, *NOS3*, *SONE* genes in peripheral blood leukocytes (PBL) of patients with hypertension (HTN) and to study the relationship between the level of transcripts of these genes and the content of nitric oxide metabolites and markers of endothelial dysfunction. **Design and methods.** The study included healthy people (25 people) and patients with HTN (stages I–II) before prescribing antihypertensive drugs (15 people) and taking cardioselective β -adrenergic receptor blockers for more than a year (metoprolol (25 mg per day) or bisoprolol (5–10 mg per day)) (20 people). The level of gene transcripts was assessed by real-time polymerase chain reaction (PCR). The level of nitric oxide metabolites was determined by the colorimetric method using the Griess reagent. The content of asymmetric dimethylarginine (ADMA), soluble forms of vascular cell adhesion molecule (sVCAM), and intercellular adhesion molecule (sICAM) in blood plasma was determined by ELISA. The content of malondialdehyde (MDA) in blood plasma was determined spectrophotometrically by color reaction with thiobarbituric acid. Statistical processing of the results was carried out using the Statgraphics Centurion XVI software package (version 16.1.11). **Results.**

The level of nitric oxide metabolites in the blood plasma of HTN patients without antihypertensive therapy was 2,1 times higher than in healthy individuals ($p = 0,001$) and 1,7 times higher than in patients with HTN taking metoprolol or bisoprolol ($p = 0,002$). The relative content of mRNA of the *NOS3* gene in PBL of individuals included in the study did not differ ($p > 0,05$). The level of *NOS2* gene transcripts in PBL of HTN patients before the prescription of antihypertensive drugs exceeded that in healthy individuals ($p = 0,0009$) and in HTN patients taking metoprolol or bisoprolol ($p = 0,0002$). The number of *SONE* transcripts in the PBL of HTN patients was higher than in people with normal blood pressure ($p < 0,00001$ when comparing patients before the prescription of antihypertensive therapy and individuals from the control group; $p = 0,04$ when comparing patients with HTN taking antihypertensive drugs and normotensive subjects). The content of MDA, ADMA, sVCAM was higher in the plasma of HTN patients without antihypertensive therapy compared with people from the control group ($p = 0,005, 0,003, 0,039$, respectively) and patients taking metoprolol or bisoprolol ($p = 0,0006, 0,019, 0,016$, respectively). The content of nitric oxide metabolites positively correlated with *NOS2*, *SONE*, *VCAM1* mRNA level in PBL, the content of MDA and ADMA in blood plasma ($p < 0,05$). A positive correlation was found between the concentration of MDA and ADMA in plasma ($p = 0,03$). **Conclusions.** An increase in the level of nitric oxide metabolites in HTN is associated with an increase in the transcriptional activity of the *NOS2* gene, a disturbance of the redox balance of the body, and the development of endothelial dysfunction. The *SONE* gene is probably involved in the modulation of nitric oxide levels in HTN not only as an antisense transcript that destabilizes the mRNA of the *NOS3* gene in vascular endothelial cells, but also indirectly, namely, through the regulation of homeostasis of immune system cells through autophagy.

Key words: hypertension, endothelial dysfunction, nitric oxide, nitric oxide synthase, *NOS3* gene, *NOS2* gene, *SONE* gene

For citation: Topchieva LV, Balan OV, Korneva VA, Kurbatova IV, Malysheva IE, Kantserova NP. NOS2, NOS3, SONE gene transcripts levels in peripheral blood leukocytes and their relationship with markers of endothelial dysfunction in hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(6):568–578. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-568-578. EDN: BVYCJZ

Введение

Эндотелий сосудов играет важную роль в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы путем регуляции тонуса сосудов, синтеза/ингибирования факторов пролиферации, фибринолиза и агрегации тромбоцитов, а также выработки про- и противовоспалительных факторов при воспалении [1]. Окислительный стресс, гибель клеток эндотелия или их активация различными агентами (воспалительные цитокины, окисленные липопротеины низкой плотности, аутоантитела) приводят к нарушениям вазомоторных свойств сосудов, повышенной адгезии лейкоцитов, эндотелиальной проницаемости и генерации протромботического состояния [2]. Основным регулятором функций эндотелия является оксид азота (NO), вырабатываемый за счет активности эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3). В физиологических условиях NO ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и является основным сосудорасширяющим фактором [3]. Изменение биодоступности оксида азота, либо за счет нарушения активности NOS3, либо за счет инактивации активными формами кислорода, в частности супероксид радикалом, способствует эндотелиальной дисфункции (ЭД) и развитию патологий сердечно-сосудистой системы, включая атеросклероз и артериальную гипертензию (АГ) [4].

Уровень оксида азота в крови регулируется за счет активности и других форм синтазы оксида азота — нейрональной (NOS1) и индуцибельной (NOS2) [3]. В тканях сосудов NOS3 в основном локализуется в кавеолах эндотелиальных клеток; нейрональная NOS экспрессируется в саркоплазматическом ретикулуме гладкомышечных клеток сосудов; индуцибельная NOS экспрессируется в цитозоле всех типов клеток при воздействии воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 бета (IL-1 β), интерферон-гамма, фактор некроза опухоли альфа (TNF α) [5]. Согласно результатам ряда исследований, при АГ в условиях воспаления наблюдается повышение продукции оксида азота, которое, вероятно, связано с активацией NOS2 [6–8]. Другие авторы выявили более низкий уровень метаболитов оксида азота (NOx) в плазме у пациентов с АГ, дислипидемией и диабетом второго типа, чем у здоровых людей [9, 10]. Высокий уровень оксида азота в сыворотке крови у больных АГ связан с гипертрофией миокарда левого желудочка, гипертоническими кризами, очаговыми некрозами миокарда и другими структурными и функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы [7]. Имеются сведения о связи повышенного содержания метаболитов оксида азота с маркерами ЭД у больных АГ [11]. Таким образом, снижение активности эндотелиальной синтазы оксида азота и/или усиление активности

NOS2 могут быть основными факторами формирования дисфункции эндотелия.

Активность *NOS* регулируется на транскрипционном, посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях [12]. В посттранскрипционном контроле количества мРНК гена эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* участвуют некодирующие РНК и антисмысловой транскрипт *SONE* (также известный как *ATG9B*, *NOS3AS* и *APG9L2*) [13], [14]. У человека гены *NOS3* и *SONE* расположены по схеме «хвост к хвосту» на хромосоме 7q36, а транскрипты этих двух генов комплементарны в общей сложности на 662 нуклеотида (включая перекрытие экзон/экзон). Экспрессия *SONE* в эндотелии сосудов в нормальных физиологических условиях не наблюдается [13]. При некоторых патологических состояниях, например, гипоксии, уровень транскриптов *SONE* в эндотелиальных клетках отрицательно коррелирует с уровнем мРНК гена *NOS3*, что, вероятно, связано со снижением стабильности последней за счет ее взаимодействия с *SONE* [15]. Обнаружено повышение уровня экспрессии *SONE* в эндотелиальных клетках почечных сосудов у крыс с гипертензией, вызванной рационом питания с высоким содержанием хлорида натрия [16]. Опосредованное антисмысловым транскриптом снижение экспрессии *NOS3* может быть фактором нарушения выработки эндотелием оксида азота и развития ЭД, и, как следствие, формирования высокого уровня давления крови. Тем не менее пока до конца не ясно, как изменяется транскрипционная активность этого гена при заболеваниях, сопровождающихся повышением кровяного давления. Так, в тканях плаценты беременных женщин с преэклампсией и женщин с нормальным течением беременности значимых различий в содержании транскриптов *SONE* не выявлено [17]. Также остается открытым вопрос, связана ли транскрипционная активность гена *SONE* с содержанием нитритов и нитратов (как стабильных продуктов метаболизма оксида азота) и биохимических маркеров ЭД при АГ.

Для оценки ЭД, помимо инструментальных методов, используют различные биохимические показатели. Дисфункция эндотелия сопровождается повышением экспрессии молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелиальных клеток. При этом в кровотоке увеличивается содержание растворимых молекул клеточной адгезии, включая молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), сосудистую молекулу клеточной адгезии 1 (VCAM-1), Е-селектин [18]. Содержание этих молекул на поверхности клеток эндотелия наблюдается при повышении уровня воспалительных цитокинов в кровеносном русле или в ответ на действие других стимулов, например,

при напряжении сдвига в условиях измененного ламинарного потока [19]. Увеличение концентрации циркулирующих растворимых молекул адгезии связано с усилением активности металлопротеаз, в частности ADAM17, в условиях воспаления [20, 21]. В качестве потенциального биомаркера ЭД стали рассматривать асимметричный диметиларгинин (АДМА), который является эндогенным ингибитором синтазы оксида азота (NOS) за счет конкуренции с L-аргиномом. Последний представляет собой субстрат для NOS и структурный аналог АДМА [22]. Уровень АДМА в крови пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует с повышенной продукцией активных форм кислорода [23]. Высокий уровень АДМА в крови способствует снижению барьерных функций эндотелия, усилению сигнальных путей, опосредующих воспалительные реакции, реорганизации актиновых фибрилл клеток эндотелия, таким образом, ускоряя старение этих клеток, способствуя ЭД и воспалению стенок сосудов [22].

Цель исследования — оценить уровень экспрессии генов *NOS2*, *NOS3*, *SONE* в ЛПК пациентов с АГ и изучить связь уровня транскриптов этих генов с содержанием метаболитов оксида азота и маркеров ЭД.

Материалы и методы

В исследование включены условно здоровые люди (25 человек, возраст $46,90 \pm 2,26$ года) и пациенты с диагнозом АГ (I–II стадии) до назначения антигипертензивных препаратов (15 человек, возраст $45,44 \pm 3,51$ года), принимающие кардиоселективные блокаторы β -адренорецепторов более года (метопролол (25 мг/сут) или бисопролол (5–10 мг/сут)) (20 человек, возраст $51,90 \pm 3,88$ года). Средний возраст индивидов, включенных в группы исследования, не различался ($p = 0,73$ при сравнении группы условно здоровых людей и пациентов с АГ без терапии; $p = 0,27$ при сравнении группы пациентов с АГ без терапии и на антигипертензивной терапии). На момент исследования пациенты находились на монотерапии. Индивиды, включенные в исследование, являются жителями Карелии, в основном Петрозаводска. Диагноз АГ ставили амбулаторно с учетом рекомендаций Европейского общества кардиологов по артериальной гипертензии (ESC, 2018) [24]. Уровень систолического артериального давления и диастолического артериального давления (однократное измерение) у больных АГ, принимающих антигипертензивные препараты: $136,19 \pm 1,57$ и $82,17 \pm 1,18$ мм рт. ст. соответственно. Уровень систолического артериального давления и диасто-

лического артериального давления (однократное измерение) у больных АГ до назначения терапии: $150,03 \pm 2,34$ и $93,57 \pm 3,27$ мм рт. ст. соответственно. Креатинин — $86,79 \pm 4,67$ мкмоль/л, индекс массы тела — $26,53 \pm 0,60$ кг/м². Общие критерии исключения для исследования: наличие хронических иммуновоспалительных заболеваний, в том числе сахарного диабета второго типа, злоупотребление алкоголем, курение табака, перенесенные в последние два месяца инфекционные заболевания, индекс массы тела ≥ 28 кг/м². Условно здоровые доноры были обследованы в Центре медико-биологических исследований ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН. От всех обследованных получено информированное согласие на проведение исследований.

Использовали периферическую венозную кровь, взятую натощак. Из одной пробы крови получали фракцию лейкоцитов и плазму. Для анализа уровня экспрессии генов были отобраны образцы тотальной РНК (тотРНК), выделенной из ЛПК с использованием реагента PureZole (Bio-Rad, США). Качество выделенной тотРНК определяли после электрофоретического разделения в 1-процентном агарозном геле. Количество тотРНК оценивали на спектрофотометре SmartSpecPlus (Bio-Rad, США). ТотРНК обрабатывали ДНКазой (1 о.е.). Первую цепь кДНК синтезировали, используя набор для обратной транскрипции MMLV RT kit (Евроген, Россия). Качество и количество кДНК оценивали на

спектрофотометре SmartSpecPlus (Bio-Rad, США). Уровень транскриптов генов изучали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе LightCycler (Roche, Германия), используя набор qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия). Последовательность праймеров и условия ПЦР-РВ даны в таблице 1. Праймеры конструировали в программе Beacon Designer 5. В качестве референсных генов использовали гены *18S rRNA* и *GAPDH*. Эффективность ПЦР (не менее 98%) оценивали по стандартным кривым. Специфичность продуктов проверяли по кривым плавления. Каждую ПЦР повторяли не менее 2 раз. Количество транскриптов оценивали по ΔCt .

Определение биохимических показателей крови проводили с использованием плазмы условно здоровых и больных АГ людей из выборки для определения уровня транскриптов генов в ЛПК. Содержание в плазме крови АДМА, растворимых форм VCAM, ICAM определяли методом иммуноферментного анализа, используя наборы Human ADMA ELISA Kit (ELK Biotechnology, Китай), Human ICAM1 ELISA Kit (ELK Biotechnology, Китай), Human sVCAM ELISA Kit (ELK Biotechnology, Китай), согласно протоколам производителя. Измерения проводили в двукратной аналитической повторности.

Содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови определяли спектрофотометрически по цветной реакции с тиобарбитуровой кисло-

Таблица 1

**ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПРАЙМЕРОВ ДЛЯ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ
В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ**

Ген	Последовательность праймеров (прямой (F) и обратный (R)) 5'... 3'	Размер полимеразной цепной реакции продукта, п. о.	Темпера- тура отжига праймеров, °C	Источник
<i>18S rRNA</i>	F: AGAAACGGCTACCATCCCA R: CACCAGACTTGCCCTCCA	169	58	[25]
<i>GAPDH</i>	F: GAAGGTGAAGGTCGGAGTC R: GAAGATGGTGATGGGATTTC	226	58	Собственный дизайн
<i>SONE</i>	F: CTGATGGTGAGCCGAATGG R: GAAGGAGGAGGAGGAGGTG	119	56	Собственный дизайн
<i>NOS2</i>	F: GTTCTCAAGGCACAGGTCTC R: GCAGGTCACTTATGTCACTTATC	127	60	Собственный дизайн
<i>NOS3</i>	F: GCATCACCAGGAAGAAGACC R: CTCGGAGCCATACAGGATTG	116	60	Собственный дизайн
<i>VCAM1</i>	F: ATGCCTGGGAAGATGGTTCG R: GACGGAGTCACCAATCTGAGC	129	58	[26]
<i>ICAM1</i>	F: AGAGGTCTCAGAAGGGACCG R: GGGCCATACAGGACACGAAG	228	58	[26]

той [27] на микропланшетном ридере CLARIOstar (BMG Labtech, Германия) при длине волны 532 нм.

Уровень метаболитов NO (то есть суммарную) концентрацию нитратов (NO₃) и нитритов (NO₂) определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса (Ленреактив, Россия) [28]. Для перевода нитрата в нитрит-ион к 100 мкл образца депротеинизированной плазмы добавляли 1–2 гранулы металлического цинка (Ленреактив, Россия) и 100 мкл реактива Грисса. Смесь инкубировали 30 минут при температуре 37 °С. Каждый раствор серии готовили в 3 повторностях. Оптическую плотность раствора измеряли при λ 540 нм на микропланшетном ридере CLARIOstar (BMGLabtech, Германия). Содержание NOx – рассчитывали по калибровочной кривой.

Для исследования влияния уровня экспрессии *NOS2*, *NOS3*, *SONE* на биохимические маркеры ЭД *in vivo* с применением малоинвазивных методов мы использовали лейкоциты периферической крови (ЛПК) и плазму.

Статистическая обработка данных выполнена в пакете программ Statgraphics Centurion XVI (version 16.1.11). Согласно тесту Шапиро–Уилка, исследованные биохимические показатели распределены ненормально ($p < 0,05$). Значимость различий средних величин оценивали с помощью U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me), 25 % и 75 % процентиля (Q1; Q3). Проведен корреляционный анализ с использованием рангового коэффициента Спирмена (R). Возраст индивидов, включенных в исследование, представлен в виде средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Содержание метаболитов оксида азота оказалось в 2,1 раза выше в плазме пациентов с АГ без антигипертензивной терапии по сравнению с условно здоровыми индивидами ($p = 0,001$) и в 1,7 раза выше по сравнению с пациентами, принимающими кардиоселективные блокаторы β -адренорецепторов ($p = 0,002$) (рис. 1А). Уровень NOx в плазме условно здоровых людей и пациентов с АГ с антигипертензивной терапией не различался ($p = 0,319$).

Количество мРНК гена *NOS3* в ЛПК условно здоровых людей и пациентов с АГ не различалось ($p = 0,626$ при сравнении группы условно здоровых людей и пациентов с АГ до назначения терапии, $p = 0,341$ при сравнении группы условно здоровых людей и пациентов, принимающих кардиоселективные блокаторы β -адренорецепторов) (рис. 1Б).

Уровень транскриптов гена *NOS2* был ниже в ЛПК здоровых индивидов по сравнению с пациентами с АГ до назначения антигипертензивной терапии ($p = 0,0009$) и пациентами, принимающими метопролол или бисопролол ($p = 0,003$) (рис. 1В).

Содержание мРНК гена *SONE* было выше в ЛПК больных АГ по сравнению с условно здоровыми индивидами ($p = 0,0000005$ при сравнении здоровых индивидов и пациентов с АГ до назначения терапии; $p = 0,04$ при сравнении пациентов, принимающих метопролол или бисопролол, и здоровых людей) (рис. 1Г). Уровень транскриптов *SONE* в ЛПК больных АГ на терапии был ниже, чем у больных до назначения антигипертензивных препаратов ($p = 0,017$).

Уровень биохимических маркеров ЭД (МДА, АДМА, sVCAM) в плазме крови пациентов с АГ без терапии был выше, чем у здоровых людей (табл. 2). У пациентов, принимающих метопролол или бисопролол, содержание в плазме МДА, АДМА, sVCAM было ниже, чем у пациентов до назначения антигипертензивных препаратов (табл. 2).

Количество транскриптов гена *VCAM1* оказалось значительно больше в ЛПК больных АГ по сравнению со здоровыми людьми (табл. 2). Уровень мРНК гена *ICAM1* в ЛПК пациентов с АГ до назначения антигипертензивных препаратов был выше, чем у здоровых индивидов и пациентов, принимающих кардиоселективные блокаторы β -адренорецепторов (табл. 2).

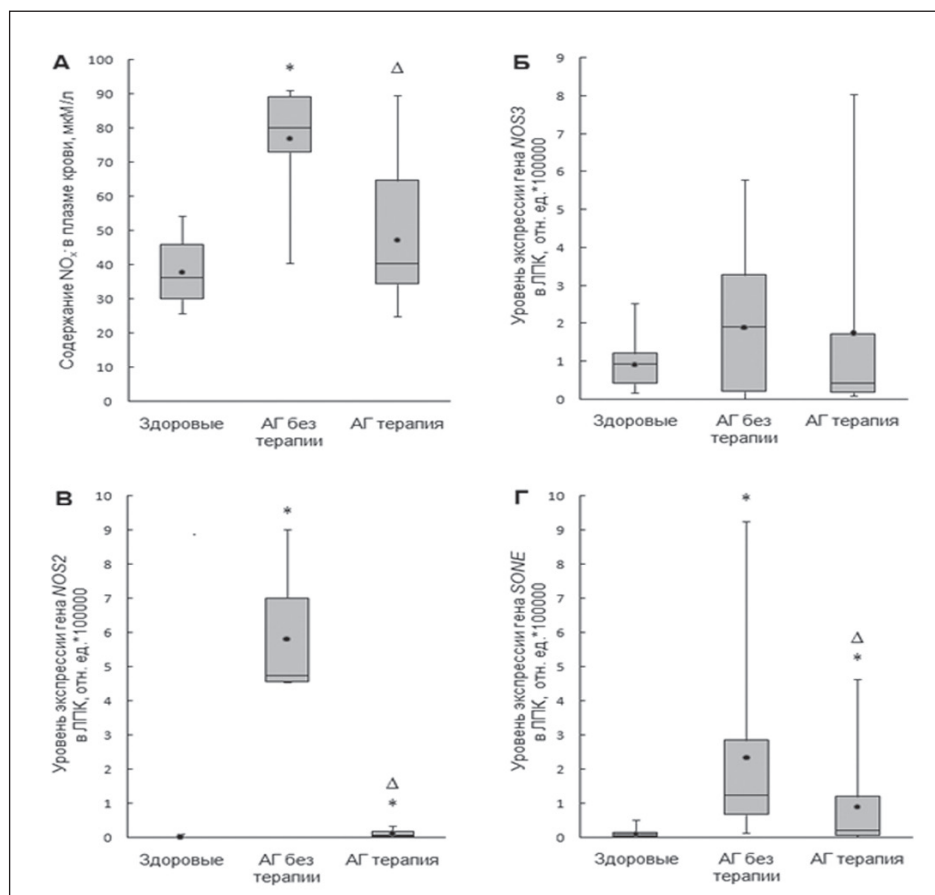
Выявлена корреляция уровня транскриптов *SONE* с экспрессией гена *NOS2* ($R = 0,56$; $p = 0,0008$), содержанием метаболитов оксида азота ($R = 0,413$; $p = 0,013$), МДА ($R = 0,44$; $p = 0,012$) и АДМА ($R = 0,49$; $p = 0,009$). Содержание транскриптов гена *NOS2* также положительно коррелировало с уровнем мРНК гена *VCAM1* в ЛПК ($R = 0,42$; $p = 0,014$), содержанием NOx– ($R = 0,45$; $p = 0,0064$), МДА ($R = 0,64$; $p = 0,0002$) и АДМА ($R = 0,59$; $p = 0,0017$).

Содержание мРНК гена *NOS3* в ЛПК индивидов, включенных в исследование, не коррелировало ни с одним из изученных показателей. Уровень метаболитов оксида азота в плазме коррелировал с содержанием МДА ($R = 0,64$; $p = 0,0003$), АДМА ($R = 0,38$; $p = 0,045$), уровнем транскриптов гена *VCAM1* ($R = 0,52$; $p = 0,002$). Выявлена положительная корреляция между концентрацией МДА и содержанием АДМА в плазме ($R = 0,43$; $p = 0,03$).

Обсуждение

В результате исследования выявлено повышение уровня транскриптов генов *NOS2* и *SONE* в ЛПК пациентов с АГ. Важно, что количество мРНК этих

Рисунок. Содержание NO_x — (А) в плазме крови и уровень транскриптов генов NOS3 (Б), NOS2 (В), SONE (Г) в лейкоцитах периферической крови здоровых доноров и пациентов с артериальной гипертензией



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЛПК — лейкоциты периферической крови; • — среднее значение $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами; * — здоровые доноры; Δ — группа артериальной гипертензии без терапии (U-критерий Манна–Уитни). Горизонтальная линия внутри прямоугольника — медиана.

генов положительно коррелировало с содержанием метаболитов оксида азота, которое было значительно больше в плазме лиц с АГ до назначения им антигипертензивных препаратов по сравнению со здоровыми людьми и пациентами, принимающими метопролол или бисопролол. Обнаруженные различия в уровне мРНК гена NOS2 и их отсутствие в количестве транскриптов гена NOS3 в ЛПК больных АГ и здоровых людей, вероятно, свидетельствуют о том, что повышение уровня NO обусловлено активацией индуцибельной синтазы оксида азота при формировании стабильно высокого давления крови. Роль гена SONE в модуляции уровня оксида азота при АГ пока неясна. Ген SONE кодирует белок ATG9B, участвующий в регуляции аутофагии через лизосомальную деградацию внутриклеточных компонентов. Также он кодирует антисмысловой транскрипт, который контролирует стабильность мРНК NOS3. Как уже указывалось выше, в эндотелии сосудов SONE начинает экспрессироваться в опреде-

ленных условиях, например, гипоксии [15]. Выявленная нами умеренная связь (по шкале Чеддока) между уровнем транскриптов этого гена, содержанием метаболитов оксида азота и мРНК гена NOS2 свидетельствует о его вовлечении в регуляцию NO при АГ. Поскольку уровень экспрессии SONE в ЛПК не связан с содержанием транскриптов гена NOS3, вероятно, его участие в регуляции уровня NO в плазме опосредованное, например, через поддержание гомеостаза иммунных клеток посредством аутофагии [29]. Так, известно, что аутофагия необходима для презентации антигена на молекулах главного комплекса гистосовместимости класса II и для активации CD4⁺ T-клеток, CD8 лимфоцитов [30, 31]. Возможно, еще одна функция аутофагии состоит в контроле силы воспалительных реакций и разрешения воспаления [29, 32]. Показано, что макрофаги мышей, лишенные Atg16L1 или Atg7, основных компонентов аутофагического механизма, характеризовались повышенной продукцией IL-1β

Таблица 2

**СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПЛАЗМЕ КРОВИ
И УРОВЕНЬ ТРАНСКРИПТОВ ГЕНОВ *VCAM1*, *ICAM1* В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ
УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Показатель	Условно здоровые люди	Пациенты с АГ без терапии	Пациенты с АГ на терапии
МДА, мкМ/мл	26,31 (21,67–31,58)	31,43 ^a (27,14–34,79)	25,61 ^b (22,46–29,86)
АДМА, нг/мл	55,47 (35,67–94,90)	186,65 ^a (101–250)	70,46 ^b (47,98–147,22)
sVCAM, пг/мл	0,53 (0,43–0,71)	0,76 ^a (0,51–1,00)	0,43 ^b (0,38–0,64)
sICAM, пг/мл	743,93 (398,32–963,15)	893,29 (707,79–1251,59)	1008,15 (607,44–1175,38)
Уровень транскриптов <i>VCAM1</i> , отн. ед.	0,0010 (0,0006–0,0034)	0,052 ^a (0,0044–0,1400)	0,011 ^a (0,0036–0,160)
Уровень транскриптов <i>ICAM1</i> , отн. ед.	0,078 (0,046–0,110)	0,20 ^a (0,12–0,34)	0,057 ^b (0,035–0,20)

Примечание: МДА — малоновый диальдегид; АДМА — асимметричный диметиларгинин; sVCAM — растворимая молекула клеточной адгезии; sICAM — растворимая молекула межклеточной адгезии;^a — различия значимы при сравнении с группой условно здоровых людей ($p < 0,01$);^b — различия значимы при сравнении групп пациентов с артериальной гипертензией без терапии и лиц, принимающих кардиоселективные блокаторы β -адренорецепторов ($p < 0,01$).

и IL-18 в ответ на стимуляцию эндотоксином [33]. Повышенная продукция оксида азота при воспалении связана с активацией индуцибельной синтазы оксида азота провоспалительными цитокинами, например, TNF α , вырабатываемыми моноцитами и макрофагами [34]. Провоспалительные цитокины функционируют в качестве регуляторов аутофагии, а она, в свою очередь, влияет на их секрецию [29]. В связи с этим, весьма вероятно, что в условиях воспаления повышение экспрессии *SONE* может быть связано с модуляцией уровня оксида азота, который вырабатывается за счет активности NOS2. Косвенным подтверждением этого является тот факт, что более низкое содержание метаболитов оксида азота в плазме больных, принимающих метопролол или бисопролол, по сравнению с пациентами без антигипертензивной терапии, соответствовало и более низкому уровню транскриптов *SONE* в ЛПК.

Процессы аутофагии активируются при ряде патологических состояний, обусловленных развитием энергетического, окислительного стресса, воспаления, в том числе — при патологиях сердечно-сосудистой системы [35]. Некоторые гены, кодирующие белки, связанные с аутофагией, могут подвергаться прямой регуляции окислительно-восстановительного потенциала (например, *ATG4B*) [36]. Вероятно, более высокий уровень мРНК гена *SONE* в ЛПК пациентов с АГ до назначения анти-

гипертензивной терапии по сравнению со здоровыми людьми и лицами с АГ, принимающими блокаторы β -адренорецепторов, связан с нарушением окислительно-восстановительного баланса. Действительно, в нашем исследовании и ряде других работ выявлено повышение содержания маркера окислительного стресса малонового диальдегида у лиц с АГ и у животных с экспериментально вызванной гипертензией [37, 38]. Нами выявлена умеренная связь между уровнем экспрессии *SONE* и содержанием МДА. Последний в организме образуется в результате деградации полиненасыщенных жирных кислот активными формами кислорода, и повышение его уровня, очевидно, отражает усиление генерации активных форм кислорода. В условиях окислительного стресса, сопровождающего течение АГ, усиленная выработка оксида азота приводит к активации процессов нитрозилирования и накоплению пероксинитрита, мощного окислительного агента в организме [39]. Положительная корреляция содержания метаболитов оксида азота и МДА, обнаруженная в нашем исследовании, свидетельствует об участии повышенного уровня NO в дисбалансе окислительно-восстановительного потенциала при АГ. Прием пациентами с АГ кардиоселективных блокаторов β -адренорецепторов способствовал нормализации уровня экспрессии гена *NOS2* в ЛПК и содержания МДА и NOx- в плазме крови. Подоб-

ный эффект антигипертензивной терапии выявлен также в других работах [7, 40]. Так, сочетанная терапия эналаприлом (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) с нифедипином (антагонист ионов кальция) при 6-недельном курсовом лечении, помимо стойкого снижения артериального давления, способствовала уменьшению содержания промежуточных продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови у пациентов с АГ [40].

Дисбаланс окислительно-восстановительных реакций в организме представляет собой один из основных факторов, запускающих молекулярно-биохимические процессы формирования ЭД, воспаления стенок сосудов [41]. Как показано в нашей работе, содержание NOx — положительно коррелирует не только с экспрессией гена *NOS2* и уровнем МДА, но также с содержанием АДМА и уровнем транскриптов гена *VCAM1*, выступающих в качестве молекулярных и биохимических маркеров ЭД. Также обнаружена связь уровня АДМА с транскрипционной активностью гена *SONE* в ЛПК. Следовательно, повышение уровня метаболитов оксида азота может являться одним из патогенетических звеньев формирования дисфункции эндотелия, и этот процесс, вероятно, связан с изменением транскрипционной активности генов *NOS2* и *SONE* в ЛПК при АГ.

Заключение

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о вовлечении высокого уровня оксида азота в развитие ЭД и формирование стабильно высокого давления крови. Вероятно, этот процесс регулируется за счет повышения транскрипционной активности генов *NOS2* и *SONE*. Прием пациентами кардиоселективных блокаторов β -адренорецепторов способствует нормализации уровня (то есть снижению до значений, характерных для условно здоровых индивидов) экспрессии *NOS2* и *SONE* и биохимических маркеров ЭД (АДМА, sVCAM), что свидетельствует о противовоспалительном и защитном для эндотелия сосудов эффекте этих антигипертензивных препаратов.

Финансирование / Funding

Исследования выполнены по теме НИР (FMEN-2022-0017 12203100099-1) на научном оборудовании центрального коллективного пользования ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН. / The research was carried out on the topic of research (FMEN-2022-0017 12203100099-1) on the scientific equipment of the Central Collective Use of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ambrosino P, Bachetti T, D'Anna SE, Galloway B, Bianco A, D'Agnano V et al. Mechanisms and clinical implications of endothelial dysfunction in arterial hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(5):136. doi:10.3390/jcdd9050136
2. Zheng D, Liu J, Piao H, Zhu Z, Wei R, Liu K. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis. *Front Immunol.* 2022;13:1039241. doi:10.3389/fimmu.2022.1039241
3. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33(7):829–837. doi:10.1093/eurheartj/ehs304
4. Lundberg JO, Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell.* 2022;185(16): 2853–2878. doi:10.1016/j.cell.2022.06.010
5. Carnicer R, Crabtree MJ, Sivakumaran V, Casadei B, Kass DA. Nitric oxide synthases in heart failure. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(9):1078–1099. doi:10.1089/ars.2012.4824
6. Люсов В. А., Метельская В. А., Оганов Р. Г., Евсиков Е. М., Теплова Н. В. Уровень оксида азота в сыворотке периферической крови больных с различной тяжестью артериальной гипертензии. *Кардиология.* 2011;51(12):23–28 [Lusov VA, Metelskaya VA, Oganov RG, Evsikov EM, Teplova NV. Level of nitric oxide in peripheral blood serum in patients with various severity of arterial hypertension. *Kardiologiya.* 2011;51(12):23–28. In Russian].
7. Метельская В. А., Оганов Р. Г., Евсиков Е. М., Теплова Н. В. Связь между уровнем оксида азота в сыворотке периферической крови и характером патологии сердечно-сосудистой системы и внутренних органов у больных первичной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2011;4(90):23–31 [Metelskaya VA, Oganov RG, Evsikov EM, Teplova NV. Serum NO levels, cardiovascular disease, and concomitant internal pathology in patients with primary arterial hypertension. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2011;(4):23–31. In Russian].
8. Topchieva LV, Balan OV, Malysheva IE, Korneva VA, Pankrasheva KA. The nitric oxide metabolite level and NOS2 and NOS3 gene transcripts in patients with essential arterial hypertension. *Biology Bulletin.* 2020;47(3):247–252. doi:10.31857/S0002332920010166
9. Казак М. В., Романенко Т. С., Омеляненко М. Г., Лебедева А. В., Томилова И. К., Вяткин В. Н. и др. Состояние эндотелиальной функции и перекисного окисления липидов у пациентов с артериальной гипертензией и ее церебральными осложнениями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009;8(2):28–32 [Kazak MV, Romanenko TS, Omelyanenko MG, Lebedeva AV, Tomilova IK, Vyatkin VN et al. Endothelial function and lipid peroxidation in patients with arterial hypertension and its cerebral complications. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2009;8(2):28–32. In Russian].
10. Miyata S, Noda A, Hara Y, Ueyama J, Kitaichi K, Kondo T et al. Nitric oxide plasma level as a barometer of endothelial dysfunction in factory workers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(10):684–689. doi:10.1055/s-0043-110054
11. Топчиева Л. В., Балан О. В., Корнева В. А., Малышева И. Е. Роль аллельного полиморфизма гена NOS2 в развитии эссенциальной артериальной гипертензии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2019;168(7):91–

- 95 [Topchieva LV, Balan OV, Korneva VA, Malysheva IE. The role of inducible nitric oxide synthase gene variants in essential arterial hypertension (I–II stage) development. *Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Mediciny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019;168(7):91–95. In Russian].
12. Searles CD. Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;291(5):C803–C816. doi:10.1152/ajpcell.00457.2005
13. Robb GB, Carson AR, Tai SC, Fish JE, Singh S, Yamada T et al. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric-oxide synthase by an overlapping antisense mRNA transcript. *J Biol Chem*. 2004;279(36):37982–37996. doi:10.1074/jbc.M400271200
14. Kalinowski L, Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Bartoszewska S, Wozniak M, Lejnowski D et al. Posttranscriptional and transcriptional regulation of endothelial nitric-oxide synthase during hypoxia: the role of microRNAs. *Cell Mol Biol Lett*. 2016;21:16. doi:10.1186/s11658-016-0017-x
15. Fish JE, Matouk CC, Yeboah E, Bevan SC, Khan M, Patil K et al. Hypoxia-inducible expression of a natural cis-antisense transcript inhibits endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem*. 2007;282(21):15652–15666. doi:10.1074/jbc.M608318200
16. Zhang X, Yang X, Lin Y, Suo M, Gong L, Chen J et al. Anti-hypertensive effect of Lycium barbarum L. with down-regulated expression of renal endothelial lncRNA sONE in a rat model of salt-sensitive hypertension. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(6):6981–6987.
17. Azizi F, Gargari SS, Shahmirzadi SA, Dodange F, Amiri V, Mirfakhraie R et al. Evaluation of placental mir-155–5p and long non-coding RNA sONE expression in patients with severe pre-eclampsia. *Int J Mol Cell Med*. 2017;6(1):1–30.
18. Badimon L, Romero JC, Cubedo J, Borrell-Pagès M. Circulating biomarkers. *Tromb Res*. 2012;130 Suppl 1: S12–S15. doi:10.1016/j.thromres.2012.08262
19. Hua Y, Zhang J, Liu Q, Su J, Zhao Y, Zheng G et al. The induction of endothelial autophagy and its role in the development of atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:831847. doi:10.3389/fcvm.2022.831847
20. Garton KJ, Gough PJ, Philalay J, Wille PT, Blobel CP, Whitehead RH et al. Stimulated shedding of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) is mediated by tumor necrosis factor- α -converting enzyme (ADAM 17). *J Biol Chem*. 2003;278(39):37459–37464. doi:10.1074/jbc.M305877200
21. Tsakadze NL, Sithu SD, Sen U, English WR, Murphy G, D'Souza SE. Tumor necrosis factor- α -converting enzyme (TACE/ADAM-17) mediates the ectodomain cleavage of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *J Biol Chem*. 2006;281(6):3157–3164. doi:10.1074/jbc.M510797200
22. Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, Alshuwayer NA, Leiper FC, Leiper J. ADMA: a key player in the relationship between vascular dysfunction and inflammation in atherosclerosis. *J Clin Med*. 2020;9(9):3026. doi:10.3390/jcm9093026
23. Antoniadou C, Shirodaria C, Leeson P, Antonopoulos A, Warrick N, Van-Assche T et al. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: Implications for endothelial function in human atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1142–1150. doi:10.1093/eurheartj/ehp061
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei T, Azizi M, Burnier M et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018;27(6):314–340. doi:10.1080/08037051.2018.1527177
25. Pinto JP, Dias V, Zoller H, Porto G, Carmo H, Carvalho F et al. Hepcidin messenger RNA expression in human lymphocytes. *Immunology*. 2010;130(2):217–230. doi:10.1111/j.1365-2567.2009.03226.x
26. Rajan S, Ye J, Bai S, Huang F, Guo YL. NF- κ B, but not p38 MAP kinase, is required for TNF- α -induced expression of cell adhesion molecules in endothelial cells. *J Cell Biochem*. 2008;105(2):477–486. doi:10.1002/jcb.21845
27. Senthilkumar M, Amaresan N, Sankaranarayanan A. Estimation of malondialdehyde (MDA) by thiobarbituric acid (TBA) assay. In: *Plant-Microbe Interactions*. Springer Protocols Handbooks. Humana, New York, NY. 2021. doi:10.1007/978-1-0716-1080-0-25
28. Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005;6:15–18 [Metelskaya VA, Gumanova NG. Screening-method for nitric oxide metabolites determination in human serum. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* = Clinical Laboratory Diagnostics. 2005;6:15–18. In Russian].
29. Qian M, Fang X, Wang X. Autophagy and inflammation. *Clin Transl Med*. 2017;6(1):24. doi:10.1186/s40169-017-0154-5
30. English L, Chemali M, Duron J, Rondeau C, Laplante A, Gingras D et al. Autophagy enhances the presentation of endogenous viral antigens on MHC class I molecules during HSV-1 infection. *Nat Immunol*. 2009;10(5):480–487. doi:10.1038/ni.1720
31. Lee H, Mattei LM, Steinberg BE, Alberts P, Lee YH, Chervonsky A et al. In vivo requirement for Atg5 in antigen presentation by dendritic cells. *Immunity*. 2010;32(2):227–239. doi:10.1016/j.immuni.2009.12.006
32. Rahtes A, Geng S, Lee C, Li L. Cellular and molecular mechanisms involved in the resolution of innate leukocyte inflammation. *J Leukoc Biol*. 2018;104(3):535–541. doi:10.1002/JLB.3MA0218-070R
33. Saitoh T, Fujita N, Jang MH, Uematsu S, Yang BG, Satoh T et al. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 β production. *Nature*. 2008;456(7219):264–268. doi:10.1038/nature07383
34. Lucinda N, Figueiredo MM, Pessoa NL, da Silva Santos BS, Lima GK, Freitas AM et al. Dendritic cells, macrophages, NK and CD8+ T lymphocytes play pivotal roles in controlling HSV-1 in the trigeminal ganglia by producing IL-1 β , iNOS and granzyme B. *Virol J*. 2017;14(1):37. doi:10.1186/s12985-017-0692-x
35. Gatica D, Chiong M, Lavandero S, Klionsky DJ. The role of autophagy in cardiovascular pathology. *Cardiovasc Res*. 2022;118(4):934–950. doi:10.1093/cvr/cvab158
36. Scherz-Shouval R, Shvets E, Fass E, Shorer H, Gil L, Elazar Z. Reactive oxygen species are essential for autophagy and specifically regulate the activity of Atg4. *EMBO J*. 2007;26(7):1749–1760.
37. Atamer A, Ilhan N, Kocyigit Y, Toprak G, Ozbay M, Celik Y. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and leptin in hypertensive patients. *J Int Med Res*. 2008;36(1):54–62. doi:10.1177/147323000803600108
38. Ibrahim MA, Eraqi MM, Alfaiz F. A. Therapeutic role of taurine as antioxidant in reducing hypertension risks in rats. *Heliyon*. 2020;6(1):e03209. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e03209
39. Горшункова Н. К., Рахманова О. В. Оксидативный стресс и его разновидности в патогенезе артериальной гипертензии. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27701> [Gorshunova NK, Rakhmanova OV. Oxidative stress and its variations in the pathogenesis of arterial hypertension. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern problems of science and education. 2018;3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27701>. In Russian].
40. Нестеров Ю. И., Тепляков А. Т. Возможности коррекции перекисного окисления липидов комбинированной антигипертензивной терапией у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2004;10(1):36–38. [Nesterov YuI,

Tepliyakov AT. Potentialities of correction of lipid peroxidation with combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2004;10(1):36–38. In Russian].

41. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens Res*. 2011;34(6):665–673. doi:10.1038/hr.2011.39

Информация об авторах

Топчиева Людмила Владимировна — кандидат биологических наук, научный сотрудник Центра медико-биологических исследований, руководитель лаборатории генетики Института биологии ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН, ORCID: 0000-0001-8697-2086, e-mail: topchieva67@mail.ru;

Балан Ольга Викторовна — кандидат биологических наук, научный сотрудник Центра медико-биологических исследований, старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН, ORCID: 0000-0002-4721-1089, e-mail: ovbalan@mail.ru;

Корнева Виктория Алексеевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник Центра медико-биологических исследований ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН, доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Петрозаводский ГУ, ORCID: 0000-0003-2231-4695, e-mail: vikkorneva@mail.ru;

Курбатова Ирина Валерьевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник Центра медико-биологических исследований, старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН, ORCID: 0000-0001-7620-7065, e-mail: irina7m@yandex.ru;

Малышева Ирина Евгеньевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник Центра медико-биологических исследований, старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН, ORCID: 0000-0003-3583-0218, e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru;

Канцерова Надежда Павловна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра медико-биологических исследований, старший научный сотрудник лаборатории экологической биохимии Института биологии ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН, ORCID: 0000-0001-5844-4788, e-mail: nkantserova@yandex.ru.

Author information

Lyudmila V. Topchieva, PhD, Researcher, the Center for Biomedical Research, Head, the Laboratory Genetics, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-8697-2086, e-mail: topchieva67@mail.ru;

Olga V. Balan, PhD, Researcher, the Center for Biomedical Research, Senior Researcher, the Laboratory of Genetics, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-4721-1089, e-mail: ovbalan@mail.ru;

Viktoria A. Korneva, PhD, Junior Researcher, the Center for Biomedical Research of Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Associate Professor, the Department of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Petrozavodsk State University, ORCID: 0000-0003-2231-4695, e-mail: vikkorneva@mail.ru;

Irina V. Kurbatova, Researcher, the Center for Biomedical Research, Senior Researcher, the Laboratory of Genetics, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-7620-7065, e-mail: irina7m@yandex.ru;

Irina E. Malysheva, Researcher, the Center for Biomedical Research, Senior Researcher, the Laboratory of Genetics, Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-3583-0218, e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru;

Nadezhda P. Kantserova, Senior Researcher, the Center for Biomedical Research, Senior Researcher, the Laboratory of Ecological Biochemistry, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-5844-4788, e-mail: nkantserova@yandex.ru.